

**UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU**

ZAKLJUČNA PROJEKTNA NALOGA

REBEKA ARH

Izola, 2014

**UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU**

**VPLIV OKOLJSKIH ONESNAŽIL NA RAZVOJ
SLADKORNE BOLEZNI**

**THE IMPACT OF ENVIRONMENTAL POLLUTANTS ON THE
DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS**

Študentka: REBEKA ARH

Mentorica: doc. dr. AGNES ŠÖMEN JOKSIĆ

**Študijski program: VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJSKI
PROGRAM**

Študijska smer: PREHRANSKO SVETOVANJE, DIETETIKA

Izola, 2014

KAZALO VSEBINE

KAZALO SLIK.....	III
POVZETEK	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM KRATIC	VI
1 UVOD.....	1
2 NAMEN IN CILJ NALOGE.....	3
3 SLADKORNA BOLEZEN ALI DIABETES MELLITUS.....	4
3.1 Splošno o sladkorni bolezni	4
3.2 Glavni tipi sladkorne bolezni	7
3.2.1 Sladkorna bolezen tipa 1.....	7
3.2.2 Sladkorna bolezen tipa 2.....	7
3.2.3 Nosečnostna sladkorna bolezen.....	8
3.2.4 Sekundarna sladkorna bolezen	9
3.3 Dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni	9
3.4 Sladkorna bolezen in javnozdravstvene statistike.....	10
4 ONESNAŽILA (KEMIČALIJE) V OKOLJU, KI JIH POVEZUJEMO Z RAZVOJEM SLADKORNE BOLEZNI	13
4.1 Kemikalije, ki delujejo kot hormonski motilci	14
4.2 Povezava med kemikalijami, ki delujejo kot hormonski motilci, in razvojem sladkorne bolezni.....	14
4.2.1 Obstoja organska onesnažila – POPs.....	15
4.2.2 Splošno prisotne kemikalije	19
4.2.3 Strupene kovine in elementi	23
4.3 Specifična onesnažila zraka kot promotorji sladkorne bolezni.....	26
4.3.1 Ozon	27
4.3.2 Delci	29

4.3.3	Povezava onesnažil v zraku s sladkorno boleznijo.....	30
4.4	Vplivi kemikalij na pojav debelosti in razvoj sladkorne debelosti pri otrocih	31
5	ZAKLJUČEK	33
6	LITERATURA	35

KAZALO SLIK

Slika 1: Stanje in napoved sladkorne bolezni in motene tolerance za glukozo na svetu.....	11
Slika 2: Kemijska struktura 2,3,7,8-tetraklorodibenzo- <i>p</i> -dioksina (TCDD)	16
Slika 3: Kemijska struktura polikloriranih bifenilov	17
Slika 4: Kemijska struktura polibrominiranih difenil etrov.....	18
Slika 5: Kemijska struktura bisfenola A	20
Slika 6: Kemijska struktura ftalatov (R in R' predstavljata različne substituyente)	21
Slika 7: Kemijska struktura organofosfornih pesticidov	22
Slika 8: Shematični prikaz tvorjenja troposferskega ozona.....	28
Slika 9: Velikost delcev in deli dihalnega sistema, kamor lahko delci zaradi svoje velikosti vstopijo	30

POVZETEK

Sladkorna bolezen je globalen in naraščajoč zdravstveni problem. Splošna dejstva o genetskem vzroku in prekomerni telesni masi za nastanek sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2 so splošno znana, ob teh informacijah pa je v zadnjem času na razpolago tudi vedno več podatkov, ki kažejo na možne učinke okoljskih onesnažil na razvoj debelosti in sladkorne bolezni. Kljub temu pa obstaja malo raziskav in podatkov, ki bi pojasnile principe delovanja onesnažil v smislu vpliva na pojav debelosti in posledične povzročitve sladkorne bolezni. Zato sem v svoji zaključni projektni nalogi pregledala strokovno literaturo in na podlagi tega predstavila najpogostejše kemikalije kot okoljska onesnažila ter njihov prispevek k nastanku sladkorne bolezni. V zaključni projektni nalogi sem predstavila dejstva o sami bolezni, dejavnike tveganja za njen razvoj in z boleznijo povezane statistične podatke ter določene kemikalije, ki se kot onesnažila pojavljajo v okolju ter njihov potencialni vpliv na razvoj sladkorne bolezni. Posebno pozornost sem namenila tistim kemikalijam, ki jih imenujemo motilci žlez z notranjim izločanjem (ali endokrini motilci), in določenim onesnažilom zraka ter mehanizmom njihovega vpliva na pojav debelosti in razvoj sladkorne bolezni. Ugotovitve pregleda literature kažejo, da so določene kemikalije, ki so kot onesnažila prisotne v okolju, potencialno povezane z nastankom in razvojem debelosti in sladkorne bolezni.

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen, debelost, okoljska onesnažila, hormonski motilci

ABSTRACT

Diabetes is a growing global health problem. General facts about the genetic cause and excessive body weight that leads to development of diabetes type 1 and type 2 are well known. Recently, more and more data have indicated that environmental pollutants might play a role in the development of obesity and diabetes; however, there is a lack of research that would further clarify the principles of how these pollutants might affect obesity development and consequently provoke diabetes. For this reason, the scientific literature on this topic has been reviewed in my final project; this review then served as a basis for presenting the most common environmental pollutants and their contribution to the occurrence of diabetes. My final project discusses the characteristics of diabetes, the risk factors for its development and disease-related statistics. In addition, certain chemicals that occur as pollutants in the environment and have a potential impact on the development of diabetes have been addressed. Special attention has been paid to chemicals known as endocrine disruptors and certain air pollutants with regard to the mechanisms that influence the development of obesity and diabetes. The literature review findings suggest that certain chemicals that are present in the environment as pollutants are potentially associated with the occurrence and development of obesity and diabetes.

KEYWORDS: diabetes, obesity, environmental pollutants, endocrine disrupting chemicals

SEZNAM KRATIC

WHO	Svetovna zdravstvena organizacija
PPARs	Peroksisomski proliferatorsko aktivirani receptorji
IDF	Mednarodna federacija diabetikov
MBG	Mejna bazalna glikemija
MTG	Motena toleranca za glukozo
HDL	<i>High density lipoprotein</i> – lipoproteini visoke gostote
CDC	<i>Centers for Disease and Control Prevention</i> – Center za nadzor in preprečevanje bolezni
EDCs	<i>Endocrine disrupting chemicals</i> – endokrini motilci
POPs	<i>Persistent organic pollutants</i> – obstojna organska onesnažila
PCB	<i>Polychlorinated biphenyls</i> – Poliklorirani bifenili
PBDE	<i>Polybrominated diphenyl ethers</i> – Polibrominirani difenil etri
BPA	Bisfenil A

1 UVOD

Sladkorna bolezen sodi med tiste kronične bolezni, ki zaradi svoje pogostnosti ter zahtevne in kompleksne obravnave predstavljajo velik javnozdravstveni problem. Tako kot druge kronične nenalezljive bolezni, sladkorna bolezen že dolgo ni samo problem razvitega sveta, ampak je vedno bolj odraz ekonomskih in socialnih determinant zdravja, kot sta revščina in neizobraženost (1). Eden izmed ključnih dejavnikov, ki prispevajo k nastanku sladkorne bolezni, je debelost, ki jo je Svetovna zdravstvena organizacija že leta 1997 uvrstila med kronične presnovne bolezni z vsemi značilnostmi epidemije (2). Teorij o vzrokih debelosti je več, na splošno pa velja, da je osnovni vzrok neravnovesje med zaužito in porabljeno energijo, kar je tesno povezano z neustrezno prehrano in nezadostno telesno dejavnostjo (3). Presežek energije, vnesene z različnimi oblikami hrane, in manjša fizična aktivnost se v zadnji fazi vedno manifestirata s kopičenjem telesnega maščevja, ki ogroža zdravje (2).

Pojavnost sladkorne bolezni hitro narašča tako v razvitih kot v nerazvitih državah po svetu in predstavlja enega izmed največjih bremen svetovnih bolezni (4). Svetovna zdravstvena organizacija (v nadaljevanju WHO) ocenjuje, da ima sladkorna bolezen okoli 347 milijonov ljudi po vsem svetu (5). Od leta 1983 pa do leta 2008 se je število ljudi na svetu z diabetesom povečalo kar za sedemkrat, s 35 milijonov obolelih na 240, kar predstavlja veliko gospodarsko breme (6). Vzporedno se je povečevala tudi zaskrbljenost glede vplivov onesnaženega okolja na javno zdravje in globalnega bremena bolezni zaradi tega dejavnika. Po podatkih WHO se približno četrтина bolezni, s katerimi se danes sooča človeštvo, razvije zaradi dolgotrajne izpostavljenosti onesnažilom iz okolja (7).

Čeprav sta genetska nagnjenost in življenjski slog, vključno s sedečim načinom dela, stresom ter uživanjem visokoglikemične, transmaščobne in na splošno z maščobami nasičene hrane z nizko vsebnostjo vlaken in fitohranil, splošno sprejeta razloga za nastanek sladkorne bolezni, so se novejša raziskave osredotočile tudi na onesnažila oziroma kemikalije iz okolja. Po predvidevanjih strokovnjakov so te pomemben in nezanemarljiv dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni, ki mu je treba v prihodnosti nameniti več

pozornosti. Študije *in vivo* kažejo na več različnih mehanizmov motenj presnove glukoze in holesterola, spremenjeno presnovo ščitnice in motnjami osrednjega centra za nadzor nad apetitom (6, 8).

Zaradi izpostavljenosti kemikalijam lahko pride do povečanja telesne mase, tudi če ni presežka kalorij. V nedavni študiji so se podgane, ki so bile izpostavljene toksičnim kemikalijam, zredile in povečale svojo zalogo maščob brez povečanega vnosa kalorij ali zmanjšanja vadbe. V šestih mesecih so bile te podgane za 20 odstotkov težje in so imele 36 odstotkov več telesne maščobe kot podgane, ki niso bile izpostavljene kemikalijam (6).

Raziskave kažejo, da določene kemikalije povzročijo rezistenco na inzulin z onemogočanjem pravilnega delovanja skupine jedrnih receptorjev, imenovanih PPAR (receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem), ki so potrebni za optimalno delovanje inzulina, urejenosti glukoze, maščobne oksidacije in regulacije vnetja (6). Možno je, da imajo posamezniki z diabetesom zmanjšano sposobnost izločanja ali presnavljanja onesnažil ali pa, da bi lahko te kemikalije dejavno prispevale k razvoju bolezni in njenemu napredovanju (8).

2 NAMEN IN CILJ NALOGE

Namen te naloge je pregledati literaturo in rezultate novejših raziskav o povezavi med sladkorno boleznijo in izpostavljenostjo določenim kemikalijam, ki se pojavljajo kot onesnažila v okolju, ter predstaviti možne mehanizme vpliva teh kemikalij na razvoj sladkorne bolezni.

Cilj naloge je opisati najpogostejša okoljska onesnažila oziroma kemikalije, za katere so raziskave pokazale povezavo oziroma vpliv na razvoj sladkorne bolezni tipa 1 ali tipa 2, njihove vire in usodo v okolju ter mehanizme toksičnega delovanja. V tem kontekstu je cilj tudi razpravljati o vlogi in poslanstvu prehranskega svetovalca tako z vidika preprečevanja onesnaževanja okolja v prvi vrsti in preprečevanja izpostavljenosti okoljskim onesnažilom kot z vidika možnosti varovalne prehrane pred škodljivimi vplivi iz okolja.

3 SLADKORNA BOLEZEN ALI DIABETES MELLITUS

3.1 Splošno o sladkorni bolezni

Sladkorna bolezen je ena izmed najpogostejših bolezni endokrinega sistema, ki je prizadela več kot šest odstotkov svetovnega prebivalstva (9). Prvič je bila prepoznana okoli 1500 let pred Kristusom pri starodavnih Egipčanih, ki so jo pojmovali kot redko bolezen, pri kateri je obolela oseba pretirano urinirala in shujšala. Izraz sladkorna bolezen prihaja iz dejstva, da je imel urin prizadetih sladek okus, ta izraz pa je prvi uporabil grški zdravnik Aretaeus. Šele leta 1776 pa je Matthew Dobson dejansko izmeril koncentracijo glukoze v urinu bolnikov in ugotovil, da je ta povišana. Kot klinični subjekt je bila priznana šele leta 1812 (10).

V preteklih 200 letih se je glavni napredek pri prepoznavanju sladkorne bolezni nanašal predvsem na razumevanje temeljnih vzrokov za nastanek te bolezni ter pristop k njenemu preprečevanju in obravnavi. Čeprav je sladkorna bolezen še vedno povezana z zmanjšano pričakovano življenjsko dobo, so se obeti za bolnike s to boleznijo znatno izboljšali, saj ti običajno živijo aktivno in produktivno življenje še več desetletij po postavljeni diagnozi. Na voljo je mnogo učinkovitih terapij za zdravljenje hiperglikemije in njenih komplikacij, prav tako pa se lahko o sladkorni bolezni dobi mnogo pozitivnih novic, ki so predvsem posledice prizadevanj raziskovalcev v zadnjih dvesto letih. Ironično pa je pot do ozdravitve ostala nedosegljiva, čeprav so znanstvena dognanja privedla do učinkovitih strategij za preprečevanje sladkorne bolezni (10).

Mednarodna federacija diabetikov (IDF) opredeljuje sladkorno bolezen kot kronično stanje, ki se pojavi, ko trebušna slinavka ne more več proizvajati inzulina oziroma ko telo proizvedenega inzulina ne more učinkovito rabiti (11). Pomanjkanje inzulina oteži prehod s hrano pridobljene glukoze v celice, zato te ne morejo normalno delovati. Zmoti se tudi presnova ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob (12). Posledica je hiperglikemija ali

povišan krvni sladkor. Če stanje ni prepoznano in pod nadzorom, lahko sčasoma pride do hudih poškodb več sistemov v telesu, predvsem živcev in krvnih žil (5).

Večina bolnikov s sladkorno boleznijo ima preveliko telesno maso in kombinacijo odpornosti proti inzulinu ter prizadetega izločanja inzulina. Prevalenca te oblike sladkorne bolezni se povečuje, predvsem v preteklih treh do štirih desetletjih, kar je v svetovnem merilu postavilo diabetes kot eno izmed najbolj pogostih in resnih bolezenskih stanj, s katerim se človeštvo sooča (10).

Sladkorna bolezen je kompleksna, heterogena motnja in je krovna bolezen, v kateri se skriva veliko njenih oblik. Vzroki za nastanek sladkorne bolezni so pri različnih oblikah sladkorne bolezni različni. Ne glede na obliko bolezni, pa je pomanjkanje inzulina ključni dejavnik za trajno zvišanje krvnega sladkorja (10, 13).

V skladu z merili WHO ima sladkorno bolezen tista oseba, pri kateri je vrednost krvnega sladkorja pri meritvi tešče vsaj dvakrat nad 7,0 mmol/l ali pa kadar koli (tešče ali po obroku) nad 11 mmol/l. Zgornja meja normalnega območja krvnega sladkorja znaša 6,0 mmol/l, območje med 6,1 in 6,9 mmol/l pa je tako imenovana *mejna bazalna glikemija* (MBG). Normalna vrednost krvnega sladkorja dve uri po zaužitem obroku je pod 7,8 mmol/l, za vrednosti med 7,8 in 11,0 mmol/l pa se uporablja izraz *motena toleranca za glukozo* (MTG) (13).

Prediabetes

Mejno oziroma sivo območje med zdravim stanjem in sladkorno boleznijo, ki ga predstavljata MBG in MTG (13), danes opredeljujejo kot stanje pred sladkorno boleznijo oziroma prediabetes. Znano je, da imajo osebe s temi vrednostmi krvnega sladkorja mnogo večje tveganje za razvoj sladkorne bolezni. Te mejne vrednosti, ki opredeljujejo prediabetes, so samo diagnostične meje za opredelitev motnje presnove krvnega sladkorja (13). Če se ugotovi prediabetes, je potrebno spodbujati spremembe življenjskega sloga, saj se večja intenzivnost intervencije pri posamezniku kaže z manjšim napredovanjem sladkorne bolezni, prav tako pa je potrebno posvečati posebno pozornost dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni. Redni obiski pri osebni zdravniku (vsakih 6 do 12 mesecev) spodbujajo upoštevanje priporočil za zdrav način življenja ter sledenje

primernemu glikemičnemu stanju in posledično zagotavljajo uspeh pri nadzorovanju sladkorne bolezni (14).

Odpornost na inzulin in njegovo pomanjkanje

Harold Himsworth (10) je leta 1936 prvič predlagal možnost, da je za veliko bolnikov s sladkorno boleznijo značilna predvsem odpornost na inzulin in ne pomanjkanje inzulina. Zdaj je znano, da je odpornost na inzulin bistvena patogeneza sladkorne bolezni tipa 2 in da je bolezen posledica obeh dejstev: odpornosti na inzulin in oslabljenega delovanja beta celic trebušne slinavke (10).

Odpornost na inzulin je skupno stanje pri ljudeh s prekomerno telesno maso, imajo odvečno trebušno maščobo in niso fizično aktivni. Mišice, maščobe in jetrne celice se prenehajo pravilno odzivati na inzulin in tako prisilijo trebušno slinavko, da začne proizvajati dodatni inzulin. Dokler so beta celice sposobne proizvajati dovolj inzulina, raven glukoze v krvi ostane v normalnem območju. Vendar se kasneje ob zmanjšani proizvodnji inzulina zaradi disfunkcije beta celic koncentracija glukoze začne dvigovati, kar vodi do prediabetesa ali sladkorne bolezni (15). Klinični fenotip, ki je pogosto imenovan metabolni sindrom in vključuje odpornost na inzulin, debelost zgornjega dela telesa, hipertenzijo, hipertrigliceridemijo in nizke ravni HDL holesterola, opredeljuje predvsem osebe z visokim tveganjem za moteno toleranco za glukozo in sladkorno bolezen. Te osebe imajo prav tako visoko tveganje za srčno-žilne bolezni in bi morale biti usmerjene v preventivne strategije (10).

Tipični klinični znaki za nastanek sladkorne bolezni so (12):

- povečano izločanje vode iz telesa (uriniranje) – poliurija
- s tem povezana dehidracija in huda žeja – polidipsija
- slabo počutje
- izguba telesne mase in
- zmanjšana odpornost.

3.2 Glavni tipi sladkorne bolezni

3.2.1 Sladkorna bolezen tipa 1

Sladkorna bolezen tipa 1 je kronična vnetna bolezen, ki se pojavlja predvsem pri mladih ljudeh in je posledica selektivnega avtoimunskega uničenja beta celic trebušne slinavke, kar vodi do pomanjkanja inzulina (10,16). Iz nekega razloga jih organizem ne prepozna več kot svoje celice, temveč kot tuje. Samoobrambni imunski mehanizem organizma zato te celice uniči. Tega dogajanja znanost še ni povsem pojasnila. Ve se, da gre za avtoimunski proces (uničenje lastnih celic z imunskim odgovorom), v krvi se lahko dokaže tudi več vrst protiteles, ki so v zvezi z avtoimunskim procesom, vendar se ne ve, ali so vzrok ali samo označevalec propada celic. Avtoimunski proces tli v organizmu že nekaj let pred sorazmerno hitrim propadom celic beta. Nenaden propad celic ima za posledico hiter in hud upad izločanja inzulina, posledično pa nenadne in hudo izražene bolezenske težave (13). Ljudje s sladkorno boleznijo tipa 1 proizvajajo zelo malo ali celo nič inzulina (17). Bolezen lahko prizadene ljudi vseh starosti, vendar se običajno razvije pri otrocih in mlajših odraslih, v 95 odstotkih pa se bolezen pokaže pred tridesetim letom življenja, torej večinoma v puberteti (13,17). Ljudje s to obliko sladkorne bolezni potrebujejo injekcije inzulina vsak dan za nadzorovanje ravni glukoze v krvi (17).

3.2.2 Sladkorna bolezen tipa 2

Sladkorna bolezen tipa 2 je ena izmed najhitreje rastočih javnozdravstvenih težav po vsem svetu (9). Zlasti v zahodni družbi zaradi povečanega vnosa kalorij in zmanjšanega obsega aktivne telesne dejavnosti razširjenost sladkorne bolezni tipa 2 še naprej narašča (14). Je najpogostejša oblika sladkorne bolezni; ima jo približno devetdeset odstotkov vseh sladkornih bolnikov (12). Pri tem tipu bolezni gre za postopno ugašanje sposobnosti beta celic za izločanje inzulina, hkrati pa gre pri večini primerov tudi za inzulinsko rezistenco (13). Neodkrita lahko ostane več let, diagnoza pa je pogosto postavljena ob pojavu določenih zapletov ali ob rutinskem pregledu glukoze v krvi ali urinu (17).

Sladkorna bolezen tipa 2 je kompleksna, inzulinsko neodvisna bolezen, ki je običajno diagnosticirana v srednjih letih in je označena s progresivnimi napakami v izločanju inzulina in ukrepanju (14,17). Trenutna opažanja kažejo, da je za starejše odrasle najbolj verjetno, da imajo sladkorno bolezen tipa 2, čeprav starost ob nastopu bolezni v zadnjih letih upada in je zdaj zelo pogosta med najstniki in mladimi odraslimi (10). Večina bolnikov ima preveliko telesno maso z velikim obsegom trebuha, pogosto tudi motnjo presnove maščob, kar se lahko kaže z zvišano vrednostjo trigliceridov, nižjo vrednostjo HDL-holesterola in zvišanim krvnim tlakom (13).

Eden izmed najpomembnejših dejavnikov, povezanih s povečano prevalenco sladkorne bolezni tipa 2, je prekomerna telesna masa, ki je na splošno posledica predvsem visokomaščobne in visokokalorične prehrane ter sedečega življenjskega sloga (10). Prekomerna telesna masa ali debelost sta pogosto povezani z razvojem odpornosti na inzulini, kar privede do visoke ravni glukoze v krvi (17). Pri zvečani ravni krvnega sladkorja bi morale beta celice Langerhansovih otočkov trebušne slinavke izločati več inzulina, kar pa se ne zgodi. Značilno je počasno in napredujoče popuščanje izločanja inzulina (13). Sprva se krvni sladkor samo nekoliko poveča in sicer v območju vrednosti za prediabetes, ki je sinonim za blago hiperglikemijo, inzulinsko rezistenco in zgodnjim navideznim zmanjšanjem inzulinske sekrecije (13, 14).

Ljudje s sladkorno boleznijo tipa 2 lahko svoje stanje v začetku razvoja obolenja uspešno nadzorujejo s pomočjo redne vadbe in uravnotežene prehrane (17). Stanje se začne slabšati kasneje v življenju in sicer najprej pri ljudeh s prekomerno telesno maso (13). Tako sčasoma večina ljudi začne za uravnavanje svojega krvnega sladkorja uporabljati inzulinske tablete ali inzulini (17). Rodbinsko pojavljanje je izrazito, vendar mehanizem dedovanja nagnjenosti k sladkorni bolezni tipa 2 ni povsem pojasnjen. Pri večini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in dedno nagnjenostjo je debelost po navadi glavni sprožilec pojava bolezni (13).

3.2.3 Nosečnostna sladkorna bolezen

Nosečnostna sladkorna bolezen je oblika sladkorne bolezni, ki je povezana z visoko vrednostjo glukoze v krvi med nosečnostjo in je v bistvu predhodnik sladkorne bolezni tipa 2 (17). Do zvišanja krvnega sladkorja pride zaradi hormonskih sprememb v nosečnosti,

kjer gre za delovanje določenih hormonov proti inzulinu (13). Razvije se v enem od petindvajsetih primerov nosečnosti po vsem svetu in je povezana z zapleti tako pri materi kot otroku. Običajno izgine po nosečnosti, vendar je za ženske z nosečnostno sladkorno boleznijo in njihove otroke kasneje v življenju znano povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2. Približno polovica žensk z anamnezo nosečnostne sladkorne bolezni razvije sladkorno bolezen tipa 2 v roku od petih do desetih let po porodu (17).

3.2.4 Sekundarna sladkorna bolezen

Sekundarna sladkorna bolezen je posledica drugih bolezni (npr. uničenja trebušne slinavke zaradi vnetja) ali delovanja nekaterih zdravil (npr. uporaba steroidnih zdravil, tiazidov za odvajanje vode) (13).

3.3 Dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni

Sladkorna bolezen tipa 1 in tipa 2 sta poligenski ali večfaktorski motnji, kar pomeni, da lahko več različnih genov, in tudi okoljski dejavniki, prispevajo k njenemu razvoju. Nekateri oblike sladkorne bolezni (na primer neonatalni diabetes) so lahko tudi enogene bolezni, ki vplivajo samo na beta celice trebušne slinavke, vendar ti predstavljajo le 1 do 2 odstotka primerov (10).

Znano je, da se pri posameznikih tveganje za razvoj bolezni nekoliko poveča, če imajo v družini člana s sladkorno boleznijo tipa 1 (18). S pomočjo raziskav lokusov na kromosomih so odkrili dedno povezanost za nastanek te bolezni, v nasprotju pa pri sladkorni bolezni tipa 2 ta lokus ni bil odkrit (10). S tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 1 so bili povezani tudi okoljski dejavniki in izpostavljenost nekaterim virusnim okužbam (18). Okoljski dejavniki, kot so živila, virusi in toksini, lahko igrajo vlogo pri razvoju sladkorne bolezni tipa 1. Nekateri teorije kažejo na možnosti, da okoljski dejavniki sprožijo avtoimunsko uničenje celic beta pri ljudeh, ki že imajo genetsko predispozicijo za sladkorno bolezen. Druge teorije pa menijo, da lahko imajo okoljski dejavniki, tudi po že postavljeni diagnozi sladkorne bolezni, pomembno vlogo pri njenem nadaljnjem razvoju (15).

S sladkorno boleznijo tipa 2 je povezanih več dejavnikov in sicer (18):

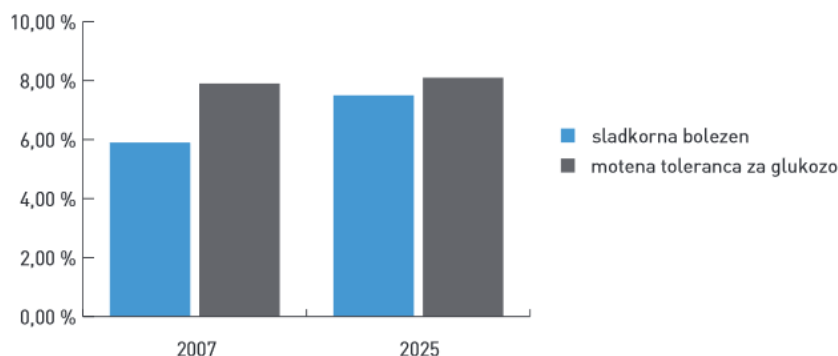
- družinska anamneza diabetesa
- prekomerna telesna masa
- nezdrava prehrana
- telesna nedejavnost
- podaljševanje življenjske dobe
- visok krvni tlak
- etničnost
- oslABLJena glukozna toleranca
- zgodovina nosečnostine sladkorne bolezni in
- slaba prehrana med nosečnostjo.

Genetske študije so pokazale tudi več kot 40 genskih variant, ki lahko povečajo tveganje za sladkorno bolezen tipa 2, vendar te variante predstavljajo približno 10 odstotkov možnosti za dedno pogojen nastanek te bolezni (10).

3.4 Sladkorna bolezen in javnozdravstvene statistike

Prevalenca in incidenca sladkorne bolezni tipa 2 hitro naraščata tako v razvitih kot v nerazvitih državah na svetu in kažeta na enega izmed največjih bremen svetovnih bolezni (4). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije ima 347 milijonov ljudi po vsem svetu sladkorno bolezen, več kot 80 odstotkov primerov sladkornih bolnikov pa se pojavlja v državah z nizkimi in srednjimi dohodki. V letu 2004 je 3,4 milijona ljudi umrlo zaradi posledic visokega krvnega sladkorja (5). Do leta 2030 naj bi se število smrti, povezanih z diabetesom, podvojilo, število ljudi s sladkorno boleznijo pa naraslo na 380 milijonov, kar je skoraj desetkrat več kot število ljudi, prizadetih zaradi virusa HIV/aidsa na svetu, več kot 97 odstotkov teh bolnikov pa naj bi imelo sladkorno bolezen tipa 2 (6, 9). Povečuje se tudi število otrok s to boleznijo. Dodatno ima še približno 308 milijonov odraslih moteno toleranco za glukozo (7,5 odstotka prebivalstva), ki predstavlja predstopnjo v razvoju

sladkorne bolezni (1). Stanje in napoved glede sladkorne bolezni in motene tolerance za glukozo v svetovnem merilu je prikazano na Sliki 1.



Slika 1: Stanje in napoved sladkorne bolezni in motene tolerance za glukozo na svetu (1)

Po podatkih ameriške organizacije CDC (Center for Disease and Control Prevention) se je v zadnjih petnajstih letih število ljudi s sladkorno boleznijo v Združenih državah Amerike več kot podvojilo (19). Več kot sto milijonov Američanov (50 odstotkov teh ima več kot 65 let) trpi zaradi tega stanja v različnih oblikah, skoraj 24 milijonov Američanov (23 odstotkov teh ima več kot 60 let) trpi zaradi sladkorne bolezni tipa 2, skoraj šest milijonov diabetikov pa je neodkritih (6).

V Evropski uniji živi že več kot 30 milijonov odraslih ljudi s sladkorno boleznijo. Pogostnost te bolezni se je pri odraslih povečala s 7,6 odstotka v letu 2003 na 8,6 odstotka v letu 2006, napovedujejo pa, da bo do leta 2025 imelo to bolezen že več kot 10 odstotkov prebivalcev Evropske unije (1).

Tudi v državah v razvoju, kot sta Indija in Kitajska, dosega sladkorna bolezen razsežnosti epidemije: v veliki meri zaradi vzrokov, ki so povezani z modernim življenjskim slogom, vključno z debelostjo, telesno neaktivnostjo ter naraščajočim staranjem prebivalstva (4, 19).

Slovenija se po pogostnosti in razširjenosti sladkorne bolezni ter vzrokih zanjo ne razlikuje bistveno od primerljivo razvitih držav oziroma od držav članic Evropske unije. Na podlagi opravljene mednarodne ankete je bilo v Sloveniji leta 2007 v celotni populaciji približno 125.000 bolnikov s prepoznano sladkorno boleznijo, kar predstavlja 6,25 odstotka vseh primerov. Med odraslimi (starimi od 20 do 79 let) pa je bilo leta 2006 po ocenah

Mednarodne federacije za sladkorno bolezen in Zveze evropskih medicinskih sester za sladkorno bolezen v Sloveniji 9,8 odstotka sladkornih bolnikov (1).

Raziskave so pokazale, da je prevalenca sladkorne bolezni tipa 2 bolj pogosta pri ženskah kot pri moških. Poleg tega pa je tveganje za kardiovaskularne bolezni – najbolj pogost zaplet, ki ga gre pripisati sladkorni bolezni – resnejše pri ženskah kot pri moških (9).

4 ONESNAŽILA (KEMIKAJIJE) V OKOLJU, KI JIH POVEZUJEMO Z RAZVOJEM SLADKORNE BOLEZNI

V vsakdanjem življenju smo izpostavljeni širokemu spektru različnih kemikalij, vključno z nekaterimi, ki se uporabljajo v proizvodnji plastičnih mas, kozmetike in drugih potrošniških izdelkov, pesticidov, stranskih produktov v kemični industriji, nekatere pa se pojavljajo tudi kot okoljska onesnažila in so v okolju prisotne zaradi preteklega in aktualnega onesnaževanja okolja (20).

Leta 2002 je Paula Baille-Hamilton predpostavila hipotetično povezavo med izpostavljenostjo kemikalijam in debelostjo. Na osnovi laboratorijskih eksperimentov je po naključju prišla do ugotovitve, da izpostavljenost nizkim odmerkom določenih kemikalij vodi k pojavu debelosti (pridobivanja telesne mase) pri odraslih živalih, medtem ko izpostavljenost velikim odmerkom povzroči hujšanje. Osnovni namen testiranja različnih odmerkov kemikalij je bila namreč toksikološka študija, to je določitev izgube telesne mase kot enega izmed možnih toksičnih učinkov kemikalije, pri čemer je s svojo ekipo raziskovalcev opazila tudi obratni pojav, to je povečanje telesne mase zaradi izpostavljenosti nizkim odmerkom toksičnih kemikalij. Rezultat tega dejstva je bilo spoznanje, da so bili zelo pomembni učinki nizkih odmerkov in dolgoročne izpostavljenosti kemikalijam z vidika pridobivanja telesne mase očitno dolgo časa spregledani. Sledile so številne eksperimentalne raziskave, ki so zagotovile dokaze in pojasnile mehanizme delovanja teh kemikalij na pojav debelosti in diabetesa (21).

Številne kemikalije, ki pridejo v okolje zaradi neustrezne rabe in odlaganja odpadkov, so v okolju obstojne, hlapljive in mobilne tako, da se lahko razpršijo po velikih geografskih območjih (22). Tako je lahko celotno prebivalstvo na večjem geografskem območju izpostavljeno nizkim odmerkom teh kemikalij, ki so lahko v nekaterih primerih zelo škodljive tako za naravno okolje kot tudi za človekovo zdravje (22, 23). Ne glede na to, da so se emisije številnih nevarnih kemikalij danes zmanjšale, še vedno predvsem zaradi starih bremen, obstajajo območja, na katerih so koncentracije zdravju škodljivih kemikalij v okolju še vedno previsoke (24).

4.1 Kemikalije, ki delujejo kot hormonski motilci

Z razvojem sladkorne bolezni so povezane predvsem kemikalije, ki jim s skupnim imenom pravimo »hormonski (ali endokrini) motilci« (EDCs: Endocrine Disrupting Chemicals). To so kemikalije, ki imajo take lastnosti, da pri vstopu v organizem posnemajo endogene kemikalije (predvsem hormone) in njihove fiziološke funkcije, kar privede do motenj delovanja receptorjev v celičnem jedru in posledično v delovanju žlez z notranjim izločanjem (21).

Kemikalije, ki so kot hormonski motilci povezani z razvojem sladkorne bolezni, lahko razvrstimo v tri kategorije, in sicer (21):

- **obstoje organske spojine oziroma onesnažila**, ki jih označujemo s kratico **POPs** (Persistent Organic Pollutants): mednje uvrščamo dioksine, poliklorirane bifenile (PCB), polibromirane difenil etre (PBDE), organoklorne pesticide (DDT, klordan, itd.);
- **vse-povsodne organske kemikalije** oziroma v okolju kratko obstojne, vendar vsepovsod prisotne kemikalije, kot so **bisfenol A (BPA)**, **ftalati**, **organofosforni pesticidi in karbamati**;
- nekatere kovine in elementi, med njimi npr.: **arzen (As)**, **kadmij (Cd)**, **živo srebro (Hg)** in nekatere organske spojine kovin, npr.: **tributilkositrove spojine (TBT)**.

V nadaljevanju je naveden kratek pregled najbolj pogostih kemikalij, ki se kot onesnažila pojavljajo v okolju, njihovih značilnosti in lastnosti ter pregled literature, ki jih povezuje z razvojem sladkorne bolezni vključno s preprostim opisom mehanizmov učinkovanja.

4.2 Hormonski motilci in sladkorna bolezen

Najbolj prepričljiv dokaz za povezavo med diabetesom in kemikalijami, ki so kot onesnažila splošno prisotna v okolju in delujejo kot hormonski motilci, izhaja iz raziskav nenamerne ali poklicne izpostavljenosti visokim koncentracijam teh spojin. Tako so npr.

različne študije povezale obstojna organska onesnažila (POPs) s širokim spektrom neželenih učinkov na prosto živeče živali in ljudi, kot so motnje v razmnoževanju, razvojne, vedenjske, nevrološke, endokrine in imunološke spremembe in vpliv na razvoj patologij, kot je metabolični sindrom, vključno s sladkorno boleznijo tipa 2 ter jetrnimi in kardiovaskularnimi boleznimi (8).

4.2.1 Obstojna organska onesnažila – POPs

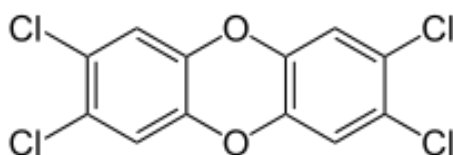
Izraz POPs predstavlja vse organske kemikalije, ki so zelo obstojne in široko razširjene v okolju, imajo bioakumulativne lastnosti in so strupene za ljudi in prosto živeče živali (8). Njihova obstojnost v okolju oziroma težka in dolgotrajna razgradljivost je posledica lipofilnih lastnosti, kar pomeni, da se slabo topijo v vodi in posledično slabo presnavljajo. Kopičijo se v maščobnem tkivu živih organizmov in prehajajo po prehranjevalni verigi vse do človeka in predstavljajo tveganje za povzročitev škodljivih učinkov tako na okolje kot na zdravje ljudi (22,25). Zaradi kopičenja in naraščanja vsebnosti po prehranjevalni verigi je lahko njihova koncentracija v organizmu precej višja od ravni v okolju ali v hrani (26). POPs motijo in upočasnijo metabolizem ter tako prispevajo k povišanju telesne mase in pojavu diabetesa (6).

Med glavne kemikalije iz skupine POPs uvrščamo dioksine, poliklorirane bifenile (PCB), polibromirane difenil etre (PBDE), organoklorne pesticide (OP).

Dioksini

Izraz dioksini se običajno uporablja za družino strupenih kemikalij s podobno kemijsko zgradbo in enakim mehanizmom toksičnega delovanja (27). Najbolj strupena kemikalija v tem razredu je 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-para-dioksin (TCDD) ali na kratko dioksin, katerega kemijsko strukturo predstavlja Slika 2. Dioksini nastajajo pri procesih izgorevanja, kot so na primer sežiganje odpadkov, gozdni požari in dvoriščna zažiganja smeti, pa tudi v nekaterih industrijskih procesih, kot sta beljenje papirne kaše in proizvodnja herbicidov (28). Tvorijo se lahko tudi pri proizvodnji papirja in plastike iz polivinil klorida, njegov glavni vir v okolju pa so sežigalnice, ki sežigajo odpadke, ki

vsebujejo klorove spojine (29). Najvišje okoljske koncentracije dioksina se po navadi nahajajo v tleh in usedlinah. Ljudje so dioksinom izpostavljeni predvsem z uživanjem hrane kontaminirane s temi kemikalijami (28). Najpogosteje so z dioksini onesnažena živila živalskega izvora, kot so mesni in mlečni proizvodi, ribe in jajca (29). Njihova razpolovna doba v telesu je ocenjena na 7–11 let (30).



Slika 2: Kemijska struktura 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-dioksina (TCDD) (31)

Eden izmed najočitnejših primerov izpostavljenosti dioksinu, ki je povezan s povišano prevalenco sladkorne bolezni tipa 2, so na primer ameriški letalski vojni veterani in dioksinu izpostavljeni posamezniki po nesreči v Sevesu v Italiji. Ravno tako so pogosto izpostavljeni tudi ljudje, ki živijo v bližini oziroma delajo v industrijskih obratih, kjer proizvajajo pesticide ali herbicide, pri čemer nastaja dioksin (8). Parker in sod. (29) so ugotovili, da izpostavljenost visokim koncentracijam TCDD lahko povzroči dolgotrajne spremembe v metabolizmu glukoze in spremembe v hormonskih ravneh.

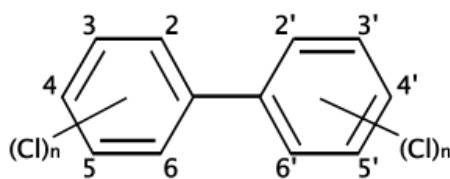
Študija letalskih veteranov iz vietnamske vojne je pokazala, da so tisti, ki so bili izpostavljeni dioksinom v okolju, imeli veliko večje tveganje za nastanek sladkorne bolezni (6). Podobna študija pri nemških industrijskih delavcih, ki so bili izpostavljeni dioksinom, je pokazala, da je bila raven glukoze v serumu pri izpostavljeni skupini povečana v skladu s povečanimi koncentracijami dioksina (29). Ista raziskava je tudi pri industrijskih delavcih v ZDA (29), ki so bili izpostavljeni dioksinom, pokazala povečano povprečno raven dioksina pri bolnikih s sladkorno boleznijo ter povečano raven glukoze v serumu v primerjavi z zdravimi sodelavci (29). Študije so tako pokazale na povezavo med izpostavljenostjo dioksinu, hiperinzulinemijo in odpornostjo na inzulin in posledično s sladkorno boleznijo. Učinki na zdravje, povezani z dioksini, vključujejo tudi razvoj raka, vendar so učinki odvisni od številnih dejavnikov, kot so stopnja, čas in pogostost izpostavljenosti (32), kar tudi sicer na splošno velja za večino toksičnih kemikalij.

Obstojnost dioksina v okolju, njegova toksičnost in potencialna prisotnost v hrani upravičujejo skrb na področju javnega zdravja (29) pred to družino nevarnih kemikalij.

Poliklorirani bifenili, PCB

Med kemikalije, ki se kot onesnažila pojavljajo v okolju in lahko motijo hormonsko ravnovesje, spadajo tudi poliklorirani bifenili (PCB). PCB so umetne kemikalije, ki so zaradi svojih škodljivih učinkov na ljudi in okolje že več let prepovedane (33). Izdelovati so jih začeli že leta 1929 in so se v preteklosti uporabljale predvsem v elektroindustriji (22), danes pa so večinoma prepovedane (34). Čeprav je proizvodnja PCB prepovedana, spadajo med pomembna okoljska onesnažila zaradi svoje obstojnosti (razgrajujejo se do 30 let), dobre topnosti v maščobah ter nagnjenosti h kopičenju v živih organizmih ter vzdolž prehranske verige (bioakumulacije in biomagnifikacije) (22,33). Njihova kemijska struktura je predstavljena na Sliki 3.

Glavna pot vnosa je zaužitje, predvsem živil z večjo vsebnostjo maščobe, možna je izpostavljenost tudi skozi kožo in vdihavanjem. Pri izpostavljenosti PCB lahko poleg vplivov na hormonski sistem pride tudi do škodljivih učinkov na številne druge organe in organske sisteme, kot so koža, respiratorni in prebavni trakt, jetra, kardiovaskularni, živčni in imunski sistem. Nekateri PCB so mutageni in teratogeni, obstaja pa tudi sum, da so rakotvorni. Učinki dolgotrajne izpostavljenosti niso dodobra razjasnjeni, delno zaradi dejstva, da pri sintezi PCB nastajajo kot stranski produkti tudi dioksini, ki imajo nekatere podobne lastnosti in učinke kot PCB (22).



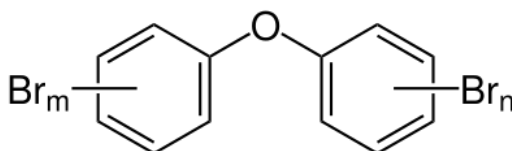
Slika 3: Kemijska struktura polikloriranih bifenilov (35)

Polibrominirani difenil etri, PBDE

Polibrominirani difenil etri (PBDE) so skupina strukturno sorodnih kemikalij, ki so kemijsko podobne PCB. Proizvodnja in uporaba PBDE zadnjih 30 let narašča. Uporabljajo

se kot zaviralci gorenja v električnih in elektronskih napravah, gumiranih električnih žicah, v električnih in elektronskih napravah, poliuretanski gumi, oblazinjenem pohištvu, talnih oblogah, računalnikih, gradbenem materialu itd. (22). Slika 4 predstavlja njihovo kemijsko strukturo.

Ob neustreznem ravnanju z odpadno električno in elektronsko opremo ter drugimi izdelki, ki vsebujejo PBDE, ti migrirajo v okolje in so zaradi svoje bioakumulativnosti splošno prisotni tako v zraku, vodi in tleh kot v organizmih in posledično v ribah, mesu ter mesnih in mlečnih izdelkih. Pomemben vir izpostavljenosti predstavlja tudi prah v zunanjem in notranjem bivalnem okolju (22). PBDE so nevrotoksični (zavirajo razvoj živčnega sistema) (36), obstaja pa tudi sum, da so rakotvorni, povzročajo draženje kože in oči, so znani hormonski motilci, raziskovalci pa preučujejo tudi njihov vpliv na jetra, pljuča in ščitnico (22).



Slika 4: Kemijska struktura polibrominiranih difenil etrov (37)

Organoklorni pesticidi

Pesticidi so bili znani že v antiki, močnejše pa so se razširili v srednjem veku. Hrano so ljudje sprva pridobivali na povsem naraven način, brez umetnih gnojil in zaščitnih sredstev. Vendar se je število prebivalcev hitro povečevalo in pridelava po naravni poti ni več zadoščala (38). Pesticidi so tako namenjeni ubijanju škodljivcev, vendar so zaradi prekomerne uporabe, zlorabe ali celo nezakonite uporabe škodljivi tudi za domače kot divje živali in za okolje nasploh, kmete in na koncu tudi potrošnike (39). Tveganje za zdravje ljudi in okolja je odvisno od njihove toksičnosti, od koncentracije njihovih ostankov (sledi) v hrani ali vodi, ki jo zaužijemo ter od odmerka, ki ga pri tej izpostavljenosti prejmemo (40).

Intenziteta uporabe pesticidov v svetu je odvisna predvsem od vrste pridelka (monokulture so bolj izpostavljene), stopnje razvitosti dežele (manj razvite so bolj nagnjene k pretirani

porabi), podnebnih razmer, pojavnosti škodljivcev, itd. (38). Koristni so za zatiranje škodljivcev, kot so pleveli in žuželke, vendar imajo vsi pesticidi potencial za onesnaženje okolja, npr. zalog pitne vode oziroma določenega ekosistema, vključno s človekom (40, 41). Tako so pesticidi pomemben onesnaževalec okolja, kar potrjujejo tudi rezultati številnih analiz, ki kažejo, da je na področjih zelo intenzivne kmetijske rabe zemljišč poleg prsti zelo onesnažena tudi podtalnica (42).

Med najznačilnejše predstavnike obstojnih organskih onesnaževal se uvrščajo *organoklorni pesticidi*, kot sta DDT in lindan, ki spadajo med najstarejše, najbolj strupene in za okolje najbolj uničujoče sintetične pesticide (26). V veliki meri so jih začeli uporabljati po drugi svetovni vojni v kmetijstvu, gozdarstvu in pri zatiranju škodljivcev, dokler niso bili med letoma 1970 in 1980 prepovedani, vendar jih še vedno uporabljajo v deželah v razvoju (22, 26). V zadnjih desetletjih so predmet intenzivnega raziskovanja predvsem v zvezi z motenjem hormonskega ravnovesja in morebitnih rakotvornih učinkov (22).

Potencialna škodljivost pesticidov za človeka je dandanes ocenjena v glavnem iz rezultatov raziskav na živalih in iz tega izpeljanih (ekstrapoliranih) ocen tveganja za človeka, izjemoma pa tudi na primeru ljudi, ki so poklicno v stalnem stiku s pesticidi. Količine, ki jih človek s hrano vnaša v organizem, lahko povzročajo značilne biokemijske poškodbe v biokemijskih procesih, s čimer lahko porušijo ravnovesje organizma. Nekatere raziskave (6, 34) so pokazale, da je izpostavljenost ljudi višjim koncentracijam organoklornih pesticidov povezana s stanjem sladkorne bolezni pri teh ljudeh. Zaradi obstojnosti, toksičnosti in kumulativne narave organoklornih pesticidov te vse bolj zamenjujejo z *organofosfornimi pesticidi* (43).

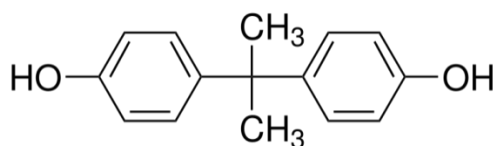
4.2.2 Splošno prisotne kemikalije (»vse-povsodne« kemikalije)

Kemikalije, kot so bisfenol A in ftalati, so zaradi široke uporabe v najrazličnejših izdelkih in proizvodih prisotne tako rekoč povsod v našem življenjskem okolju in izdelkih za vsakdanjo rabo (21). Raziskave kažejo, da njihova prisotnost v človekovem telesu lahko moti delovanje adipocitov oziroma da izpostavljenost človeških tkiv bisfenolu A v okolju

dovoljenim koncentracijam zavira sproščanje adiponektina, pomembnega adipokina, ki poveča občutljivost na inzulin in zmanjša vnetje tkiv (44).

Bisfenol A

Bisfenol A (BPA) je organska spojina z dvema fenolnima obročema, kot se lahko vidi na Sliki 5. Proizvaja se v velikih količinah in se uporablja v kombinaciji z drugimi kemikalijami predvsem v proizvodnji polikarbonatne plastike in epoksi smol (45). Iz polikarbonatne plastike izdelujejo v glavnem platenke za vodo in otroške stekleničke, krožnike in skodelice, posodo za shranjevanje hrane, zgoščenke, varnostno opremo, odporno na udarce in medicinske pripomočke (45,46). Ostanki BPA so prisotni tudi v epoksi smolah, ki se uporabljajo kot zaščitni premazi in obloge na pločevinkah za hrano in pijačo, na vrhovih platenk in ceveh za oskrbo z vodo (45, 46).



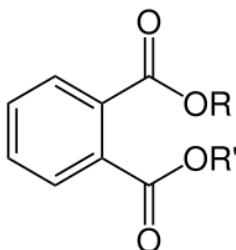
Slika 5: Kemijska struktura bisfenola A (46)

Glavni način izpostavljenosti BPA je zaužitje, saj BPA lahko prehaja iz plastične embalaže v živila in vodo oziroma pijače, v telo pa pride tudi z vdihovanjem in s prehajanjem skozi kožo. Domneva se, da BPA moti hormonsko ravnovesje z oponašanjem ženskega hormona estrogena, raziskave v sklopu biomonitoringa v ZDA pa so tudi pokazale povezavo med ravniyo BPA v urinu odraslega človeka in pojavljanjem sladkorne bolezni, srčno-žilnih bolezni in motenj delovanja jeter (48).

Ftalati

Ftalati ali ftalatni estri so skupina kemikalij, ki se uporabljajo kot dodatki za mehčanje plastike v proizvodnji bolj prožne, zmogljive in vzdržljive plastike oziroma so dodane polimerom za izboljšanje prožnosti in upogljivosti (49). Njihova uporaba ni omejena samo na proizvodnjo plastike, temveč se uporabljajo v široki množici izdelkov od oblog tablet (zdravil in prehranskih dodatkov), do topil v parfumih, lakih, barvah in pesticidnih pripravkih (21, 49). Posledično so prisotni v številnih izdelkih v naših domovih,

bolnišnicah, avtomobilih in podjetjih, kot so PVC talne obloge, lepila, detergenti, mazalna olja, avtomobilska plastika, plastična oblačila (dežni plašči) ter izdelki za osebno nego (mila, šamponi, pršila za lase in laki) (49, 50). Njihovo kemijsko strukturo prikazuje Slika 6.

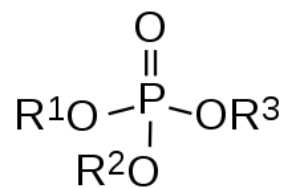


Slika 6: Kemijska struktura ftalatov (R in R' predstavljata različne substituyente) (51)

Ftalatom smo večinoma izpostavljeni v notranjem bivalnem okolju preko izdelkov splošne rabe. Ftalati delujejo kot motilci hormonov v živem organizmu, zmanjšajo plodnost pri moških, novejša raziskava jih povezujejo z nastankom raka na modih pri moških in raka dojke pri ženskah, domneva pa se, da vplivajo na povečanje telesne mase oziroma na pojav debelosti in odpornost na inzulin (20).

Organofosforni pesticidi – OF

Organofosforni pesticidi so pesticidi, ki imajo širok spekter uporabe s hitrim delovanjem na škodljivce in se v glavnem uporabljajo za zatiranje insekta (20). V okolju so relativno slabo obstojni, hitro razpadejo v metabolite, kar predstavlja (ob primerni uporabi) relativno majhno škodljivost za človeka in živali in zahteva sorazmerno majhno porabo preparata na enoto obdelovalne površine (43). Ne glede na to je problem njihova akutna toksičnost, do katere lahko pride zaradi naključne izpostavitve, najpogosteje preko kože ali vdihovanja aerosola pri škropljenju (52). Dolgoročno uživanje hrane, ki vsebuje ostanke organofosfornih pesticidov lahko povzroči degeneracijo živčnega sistema zaradi negativnega vpliva na biokemični proces acetilholina (43). Poleg tega je iz določene literature razvidno, da organofosforne spojine motijo delovanje beta celic, zaradi česar obstaja potencial za razvoj sladkorne bolezni zaradi izpostavljenosti tem spojinam (8). Slika 7 predstavlja kemijsko strukturo organofosfornih pesticidov.



Slika 7: Kemijska struktura organofosfornih pesticidov (53)

Kot najpogostejši oziroma glavni neželeni učinek toksičnega delovanja OF pesticidov je bila omenjena hiperglikemija pri ljudeh in živalih, kar kaže na specifično usmerjenost teh spojin na trebušno slinavko. Čeprav bi izpostavljenost omenjenim pesticidom morebiti lahko bila povezana z odpornostjo na inzulin, pa je doslej še vedno premalo znanega o njihovem vplivu na delovanje beta celic trebušne slinavke in molekularne mehanizme, ki bi podprli tezo o tej motnji (8).

Raziskava o kmetih, ki so bili izpostavljeni OF, je pokazala, da so imeli višjo raven glukoze v krvi. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da so imeli moški, ki so delali z insekticidi, povečano tveganje za sladkorno bolezen, v primerjavi s kmeti, ki niso imeli stika z insekticidi (54).

Dalje je študija egiptovskih kmetov (54) (brez sladkorne bolezni) pokazala, da so tisti z višjimi stopnjami malationa v krvi (s pesticidi so delali 15–20 let) imeli večjo odpornost na inzulin, večji obseg pasu in indeks telesne mase. Poleg malationa, diazinona in dimetoata, ki so glavni predstavniki OP, je bil tudi pri drugih uporabljenih organofosfornih spojinah ugotovljen dvig plazemske glukoze, medtem ko se je raven plazemskega insulina zmanjšala. Malation in dimetoat sta inducirala oksidativni stres v Langerhansovih otočjih, diazinon pa je privedel do odpornosti na inzulin, saj lahko v holinergičnem sistemu vpliva na izločanje insulina (8).

Iz literature je razvidna sposobnost organofosfornih pesticidov, da motijo delovanje beta celic ter njihov potencial vpliva na razvoj sladkorne bolezni, saj je jasno pokazana povezava tako s hiperinzulinemijo kot s hiperglikemijo, zastrupitve z organofosfornimi pesticidi pa so povezane tudi s pankreatitisom, ki je prav tako eden izmed dejavnikov tveganja za razvoj sladkorne bolezni (8).

4.2.3 Strupene kovine in elementi

Iz preglednega članka Hectors in sod. (8) je razvidno, da je bilo o lastnostih nekaterih kovin oziroma elementov, da motijo izločanje inzulina, prvič poročano že leta 1970, kasneje pa so epidemiološke študije pokazale povezavo med izpostavljenostjo arzenu, kadmiju in živemu srebru ter sladkorno boleznijo tipa 2 (8).

Elementi, kot so arzen, kadmij in živo srebro, so v okolju (tla, voda, zrak) naravno prisotni in se lahko pojavljajo v različnih koncentracijah ter kemijskih oblikah. Kot onesnažila so v okolju pogosto prisotni zaradi človekove dejavnosti, predvsem kmetijstva, industrije in prometa (21).

Arzen

Arzen se nahaja v različnih spojinah v zemeljski skorji in je kot posledica tega v nekaterih delih sveta stalno prisoten v vodi, zlasti podzemni. Arzen lahko v vodo pride tudi iz odpadkov pa tudi preko atmosfere, saj se uporablja v različnih vejah industrije. Danes se vse manj uporablja kot pesticid, dodatek krmilom in kot sredstvo za zaščito lesa (56). Glavni vir izpostavljanja splošne populacije arzenu je povezan predvsem z zaužitjem pitne vode, ki lahko vsebuje visok delež tega elementa (29). V telo se lahko vnese tudi z zaužitjem rib in mesa (55). Celokupne koncentracije arzena v hrani so zelo različne in so odvisne tako od njegove vsebnosti v okolju, kjer je bila hrana pridelana, kot tudi od vrste živil (22). Vsebnost arzena v vinu je posledica uporabe pesticidov, ki vsebujejo arzen (29).

Pri splošni populaciji je izpostavitve arzenu lahko tudi posledica uživanja zdravil ali poklicne izpostavljenosti. Zdravila, vsebujoča arzen, so se uporabljala za zdravljenje levkemije, luskavice in kronične bronhialne astme. Poklicna izpostavljenost arzenu se pojavlja predvsem med delavci pri obdelavi bakra, zlata in svinčeve rude, pri izdelavi stekla in različnih farmacevtskih snovi, pri uporabi pigmentov in barvil na osnovi arzena ter proizvodnji in uporabi kmetijskih pesticidov, zato so tudi rezultati številnih študij predlagali možno obstoječo povezavo med izpostavljenostjo arzenu in pojavom sladkorne bolezni (29).

Pri arzeniu je bilo še posebej izpostavljeno nekoliko povečano tveganje za diabetes med ljudmi, ki so bili izpostavljeni arzeniu s pitjem onesnažene vode, prav tako pa je bila opažena potencialna povezava med smrtnostjo obolelih sladkornih bolnikov in kronično izpostavitvijo arzeniu preko pitne vode (29). V nedavni študiji, ki jo je v svojem raziskovanju navedel tudi Bathnagar (19), pravi, da je bila med populacijo v Združenih državah, ki je bila izpostavljena nizki do zmerni ravni arzena, pozitivna povezava med stopnjo arzena v urinu in razširjenostjo sladkorne bolezni tipa 2. Ta študija potrjuje obsežne predhodno zbrane podatke o izpostavljenih populacijah v Tajvanu, Bangladešu in Mehiki, ki kažejo, da je bila dolgotrajna izpostavljenost visokih ravni arzena v pitni vodi povezana z večjo pojavnostjo diabetesa (19). O povezavi med izpostavljenostjo arzeniu in razvojem sladkorne bolezni so poročali tudi v študijah, ki so se osredotočile na delavce pri taljenju bakra in umetnostne steklarske delavce (29). Domneva se, da arzen deluje na beta celice trebušne slinavke z indukcijo oksidativnega stresa ter zmanjšanjem transkripcije in izločanja inzulina (8).

Kadmij

Kadmij se uporablja za izdelavo električnih baterij (zlasti baterij Ni-Cd), pri pridobivanju raznih zlitin, v industriji barvil in lakov, plastike, umetne gume, itd. V okolju je zaskrbljujoč dejavnik zaradi svoje toksičnosti in akumulacije v rastlinah, živalih in človeku. Potem ko kadmij vstopi v okolje, se akumulira v sedimentih in v tleh, s tem pa je potencialno dostopen rastlinam ter lahko vstopi v prehransko verigo (57). Povečana vsebnost kadmija v tleh je najverjetneje posledica industrijskih izpustov v zrak, svoj delež pa dodajajo tudi drobna kurišča, promet in kmetijska dejavnost (gnojenje z mineralnimi gnojili) (58).

Ena od najpomembnejših karakteristik kadmija je njegova dolga biološka razpolovna doba (okoli 30 let), kar vodi v učinkovito kopičenje kadmija v telesu skozi celo življenje (57). Primarno je toksičen za ledvice in jetra, od koder se izloča zelo počasi (59). Pretežni del vnosa v telo poteka preko uživanja hrane (glavni vir so živila rastlinskega izvora), pijače ter preko vdihavanja zraka (58). Daljša in/ali velika izpostavljenost kadmiju lahko povzroči nefropatijo, povečano tveganje za raka na pljučih, maternici, mehurju in dojkah, zelo visoka izpostavljenost pa tudi spremembe na skeletu in kronične bolezni pljuč (57). Na

biorazpoložljivost, akumulacijo in posledično toksičnost v organizmu vpliva več dejavnikov, kot so prehranski status (nizke zaloge železa), zdravstveno stanje posameznika in določene bolezni (59).

Raziskave z laboratorijskimi živalmi (60) so pokazale, da se kadmij kopiči v trebušni slinavki in izzove diabetogene učinke. Domneva se, da ima zaviralni učinek na sekretorno aktivnost beta celic trebušne slinavke. Kasnejše študije so pokazale, da pri nizkih koncentracijah kadmij stimulira izločanje inzulina, medtem ko visoka raven povzroči znatno zmanjšanje stopnje izločanja inzulina (8). Ko je enkrat v telesu, se primarno kopiči v ledvicah in jetrih ter se zelo počasi izloča (61). Ugotovljeno je, da so ravni kadmija v urinu, ki so odvisne od stopnje izpostavljenosti, povezane z okvaro izločanja glukoze ter pojavom diabetesa (60).

Živo srebro

Živo srebro se kot okoljsko onesnažilo v hrani pojavlja v različnih kemijskih oblikah, od katerih je najbolj toksična organska oblika oziroma metil-živo srebro (59). Poglavitni vir izpostavljenosti splošne populacije metil-živemu srebru so ribe (22). Izpostavljenost metil-živemu srebru je še posebej nevarna v času nosečnosti, saj lahko poškoduje centralni živčni sistem in razvijajoče možgane predvsem pri nerojenih otrocih (22, 59). Metil-živo srebro se kopiči v laseh, velik delež pa se kopiči tudi v ledvicah (22).

Raziskave so pokazale, da je s sladkorno boleznijo povezano tako organsko kot anorgansko živo srebro (npr. živosrebrov klorid) (8), in sicer z mehanizmom delovanja na trebušno slinavko s spreminjanjem homeostaze znotrajceličnega Ca^{2+} v beta celicah in zmanjšanjem izločanja inzulina. To se je pokazalo tako pri raziskavi povezave med sladkorno boleznijo tipa 2 in boleznijo Minamata (zastupitev z metil-živim srebrom) na Japonskem (8) kakor pri kanadskih domorodcih in športnih ribičih, ki so uživali z metil-živim srebrom onesnaženo morsko hrano (6).

Druge raziskave povezujejo izpostavljenost živemu srebru in razvoj sladkorne bolezni preko različnih procesov, ki se kažejo v telesu kot encimske motnje, motnje transporta glukoze, oksidativni stres, indukcija vnetnih citokinov in mitohondrijske poškodbe (6).

Kljub vsemu pa je mehanizem delovanja živega srebra na beta celice trebušne slinavke v veliki meri še vedno neznan (8).

Tributikositrove spojine, TBT

TBT (angl. Tributyltin) so zelo strupene spojine organsko vezanega kositra, ki so se vrsto let uporabljale predvsem kot biocidi v ladijskih in industrijskih barvah (62, 63). Najpogosteje so se uporabljale za preprečitev rasti alg in lupinarjev na trupu ladij, na pristaniških objektih in ribiških mrežah, saj so izredno stabilne in odporne na naravno razgradnjo v vodi (63, 64). Uporabljajo se tudi kot fungicidi pri konzerviranju lesa, tekstila, papirja, usnja, plastike in embalaže ter v aditivih za živila. Nekateri TBT se dodajajo v plastiko in druge materiale zaradi svojih stabilizacijskih in anti-korozivnih lastnosti (64).

Spojine TBT so vključene v Rotterdamsko konvencijo in so v skladu z Mednarodno konvencijo o nadzoru škodljivih sistemov proti obraščanju na ladjah, vključenih v Mednarodno pomorsko organizacijo od leta 2008 prepovedane (21). Čeprav so spojine TBT prepovedane, njihova prisotnost v okolju še vedno predstavlja nevarnost za naše zdravje.

Spojine TBT so zelo toksične za vodni ekosistem, saj so tudi pri zelo majhnih koncentracijah zelo strupene za številne vrste vodnih organizmov, ker se v njih kopičijo in potujejo navzgor po prehranjevalni verigi (62).

Pri ljudeh so sledi TBT, ki veljajo za vsesplošno prisotna okoljska onesnažila, odkrili v krvi in jetrih (65). Študije so povezale spojine TBT z razvojnimi anomalijami ter debelostjo in kažejo na to, da TBT stimulirajo endokrini sistem z aktiviranjem retinoidnega X receptorja ali RXR (jedrni receptor, ki po vezavi retinoida prehaja v jedro, kjer uravnava izražanje specifičnih genov) (66).

4.3 Specifična onesnažila zraka kot promotorji sladkorne bolezni

Približno polovica svetovnega prebivalstva živi v urbanih območjih, veliko urbanih središč pa se hkrati izredno hitro širi v ogromna mesta. Onesnaževanje zraka, predvsem zaradi prometa, je postalo eden izmed najpomembnejših problemov teh velikih mest (67). Številni dokazi, zbrani v zadnjem desetletju, kažejo, da ima izpostavljenost onesnaženemu zraku škodljive učinke na zdravje (19). Ti učinki na zdravje lahko vključujejo poškodbe tako imunskega kot nevrološkega sistema, sposobnosti razmnoževanja (npr. zmanjšana plodnost), poškodbe v telesnem razvoju, poškodbe dihal in druge zdravstvene težave (68). Ranljive skupine prebivalstva, kot so na primer tisti, ki živijo na območjih z nizkim socialno-ekonomskim statusom, so nesorazmerno bolj prizadete zaradi onesnaževanja zraka (69).

Večjemu tveganju zaradi onesnaževanja zraka so izpostavljeni ljudje z boleznimi srca ali pljuč, starejši ljudje in otroci (70). O učinkih onesnaženega zraka na zdravje ljudi je veliko znanega, posledice, ki jih povzroča onesnaženost zraka pa so razvidne iz zdravstvene statistike pljučnega raka, astme, alergij in različnih težav z dihanjem (67, 71).

Z vidika tveganja za razvoj sladkorne bolezni so problematični predvsem ozon (O_3) in delci (PM).

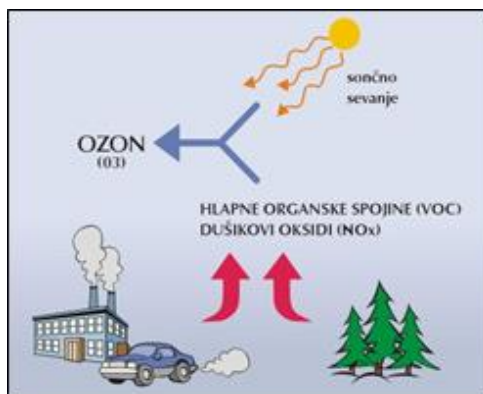
4.3.1 Ozon

Ozon (O_3) je plin, katerega molekula je sestavljena iz treh atomov kisika. Pri standardnih pogojih (temperatura $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, tlak 1013 hPa) je blede modre barve (72). Molekula ozona je zelo nestabilna in hitro razpade. Pri tem nastane »običajni« dvoatomni kisik (O_2) in prosti atom kisika, ki reagira s čimerkoli v svoji okolici. To pogojuje močne oksidativne lastnosti ozona. Zaradi tega nastaja škoda na vseh materialih, s katerimi je ozon v stiku, vključno s človeškim tkivom (20).

Največ ozona (90 odstotkov vsega ozona na Zemlji) se nahaja na višini okoli od 20 do 30 kilometrov nad tlemi (73). To je stratosferski ozon (ali »koristen« ozon), ki nastaja naravno in nas ščiti pred nevarnimi UV-žarki. Ob tleh in do višine nekaj kilometrov nad površjem pa je troposferski ozon (ali »škodljivi« ozon), ki je posledica emisij onesnaževal zaradi

človekove dejavnosti (20). Nastaja predvsem v vročih poletnih mesecih v urbanih predelih, kjer sta razširjena industrija in gost promet (73).

Troposferski ozon ali smog nastaja pri zapletenih fotokemijskih reakcijah med dušikovimi oksidi in lahko hlapnimi ogljikovodiki pod vplivom sončne svetlobe (20, 73). Snovem, iz katerih nastane ozon, pravimo predhodniki ozona. Vir dušikovih oksidov je predvsem promet, lahkohlapne ogljikovodike pa v ozračje prispevajo gospodinjstva, industrija, promet, bencinske črpalke, kemične čistilnice in v znatni meri tudi naravni viri. Na kompleksne fizikalno-kemijske procese v atmosferi, v katerih nastaja ozon, pomembno vplivajo specifični vremenski in nekateri drugi lokalni pogoji ter izvor zračnih mas. Poleg poletnega obdobja, povezanega z močnejšim sončnim sevanjem in visokimi temperaturami, so to predvsem brezvetrje s hkratnimi povečanimi emisijami 'predhodnikov' ozona. Koncentracije ozona so znatno višje v urbanih središčih v višjih nadstropjih stanovanjskih blokov, urbanih območjih z manj prometa, v primestju oziroma ruralnih območjih, zlasti v vročih poletnih popoldnevih z malo vetra oziroma ob nižjih hitrostih vetra. Troposferski ozon je škodljiv za zdravje ljudi in ekosistemov (20). Nastanek troposferskega ozona je shematično prikazan na Sliki 8.



Slika 8: Shematični prikaz nastanka troposferskega ozona (74)

Ozon zaradi svoje reaktivnosti v organizmu hitro reagira s fosfolipidi in proteini celičnih membran. Pri tem nastajajo škodljivi nestabilni in močno reaktivni produkti, kot so organski radikali in peroksidi (73). Kadar nastanek teh reaktivnih prostih kisikovih radikalov preseže antioksidativne zmogljivosti telesa, se učinek pokaže kot oksidativni stres, za katerega menijo, da ima pomembno vlogo v patogenezi številnih bolezni, vključno z aterosklerozo in sladkorno boleznijo (75).

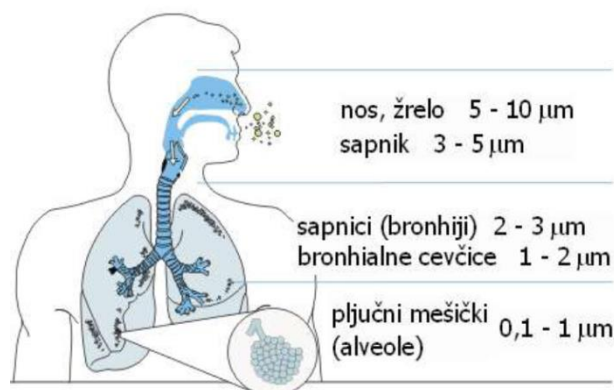
4.3.2 Delci

Poleg troposferskega ozona tudi delci danes veljajo kot onesnaževala, ki najbolj vplivajo na zdravje ljudi (76). Delci (*angl.* Particulate Matter) v zraku so sestavni del disperznega sistema, aerosola, ki vsebuje trdne ali tekoče delce, suspendirane v zraku. Ti delci pomembno vplivajo na zdravje ljudi, kakor tudi na klimo, vidljivost, itd. Vir delcev v zraku je narava sama oziroma naravni procesi (cvetni prah, prah, morska sol, dim gozdnih požarov, meteorski prah, vulkanski pepel) ali pa so antropogenega izvora (energetski objekti v najširšem pomenu, industrija, promet, poljedelstvo) (20).

Delci imajo zaradi različnega izvora različno kemijsko sestavo, so različnih oblik in v različnih fizikalnih stanjih. Delci, ki nastanejo s procesi med plini, in delci, ki se lahko nahajajo tako v plinski kot v tekoči fazi, so v glavnem velikosti pod 1 μm in se imenujejo fini delci (*angl.* fine particles). Na zemeljski površini nastanejo delci v glavnem večji od 1 μm , imenujemo jih grobi delci (*angl.* coarse particles). V to skupino uvrščamo tudi bioaerosole, npr. pelod in trose, katerih izvor je vegetacija. Delci, ki nastanejo pri gorenju, so lahko v obeh velikostnih razredih (20).

Obliko oziroma velikost delcev lahko opišemo z izrazom »aerodinamični premer«. Aerodinamični premer je definiran kot premer okroglega delca z gostoto 1 g/cm^3 (20).

Delci z enako obliko in velikostjo, toda z različno gostoto, imajo različen aerodinamični premer. Na podlagi aerodinamičnega premera in za namen meritev kakovosti zraka ločimo delce PM_{10} (delci z aerodinamičnim premerom do 10 μm), $\text{PM}_{2,5}$ (delci z aerodinamičnim premerom do 2,5 μm) in $\text{PM}_{1,0}$ (delci z aerodinamičnim premerom do 1 μm) (20). V okviru meritev kakovosti zraka se najpogosteje izvajajo meritve delcev premera 10 μm (PM_{10}) in 2,5 μm ($\text{PM}_{2,5}$), za katere strokovnjaki ugotavljajo, da so resen problem onesnaženosti zraka in predstavljajo nevarnost za zdravje ljudi (77, 78), saj lahko vstopijo v različne predele respiratornega sistema, kot je prikazano na Sliki 9. Dolgoročna in kronična izpostavljenost delcem povzroča različno hude posledice, od težav z dihalni do prezgodnje smrti (76).



Slika 9: Velikost delcev in deli dihalnega sistema, kamor lahko delci zaradi svoje velikosti vstopijo (76)

4.3.3 Povezava onesnažil v zraku s sladkorno boleznijo

Dolgoročne študije so pokazale, da imajo posamezniki, ki živijo v onesnaženih mestih, nižjo pričakovano življenjsko dobo in je bolj verjetno, da umrejo prej kot tisti, ki živijo v manj onesnaženih območjih, in da je takšna umrljivost povzročena večinoma zaradi srčno-žilnih bolezni in močno povezana s povečanjem koncentracije delcev v zraku (19). Študije tudi kažejo, da so za učinke na zdravje, vključno s srčno-žilnimi boleznimi, ki so posledica onesnaženja zraka z delci, bolj dovzetni ljudje s sladkorno boleznijo (69). V obdobjih visoke stopnje onesnaženosti zraka so pri sladkornih bolnikih ugotovili večjo prizadetost žilnih odzivnosti, prav tako pa se je v bolnišnici podvojilo število sprejetih bolnikov s srčnimi boleznimi (79).

Problematičnost delcev se kaže zlasti pri delcih $PM_{2,5}$, saj prodirajo globoko v respiratorni sistem, v dele pljuč, kjer se izmenjujejo plini, od koder lahko prestopijo v krvni obtok, povzročijo oksidativni stres in vnetje, kar je eden izmed potencialnih mehanizmov za nastanek zapletov, ki lahko vodijo v poslabšanje zdravstvenega stanja (79, 80). Dolgotrajna izpostavljenost $PM_{2,5}$ je povezana z večjim relativnim tveganjem umrljivosti bolnikov s sladkorno boleznijo v primerjavi s splošno populacijo (80). Kratkotrajna izpostavljenost delcem v onesnaženem zraku je povezana s poslabšanjem sladkorne bolezni, ki je v nekaterih primerih vodila tudi v smrt in hospitalizacije (4).

V raziskavi, ki so jo izvedli Sun in sod. (81), so ugotovili, da pri miših, ki so jih namensko poredili s hrano, izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$ povzroča odpornost na inzulin, maščobno vnetje in trebušno debelost. Tudi v študiji, ki so jo opravili Pearson in sod. (79), so pokazali, da so višje ravni $PM_{2,5}$ povezane z večjo razširjenostjo sladkorne bolezni, ta odnos pa naj bi bil neodvisen od multiplih socioekonomskih in vedenjskih dejavnikov tveganja, ki so običajno povezani z diabetesom. Končni rezultati obeh študij kažejo na močno povezavo med izpostavljenostjo $PM_{2,5}$ in razširjenostjo sladkorne bolezni. Iz tega izhaja dejstvo, da lahko onesnaženost zunanjega zraka prispeva k večji razširjenosti sladkorne bolezni pri odraslem prebivalstvu.

4.4 Vplivi kemikalij na pojav debelosti in razvoj sladkorne debelosti pri otrocih

Za sladkorno bolezen tipa 1 je v predklinični fazi značilna avtoimunost proti pankreatičnim otočkom, vedno večja pozornost pa je namenjena tudi okoljskim vplivom, ki lahko poleg genetske predispozicije sprožijo avtoimuno uničenje celic beta (16,82). Vsak danes rojeni otrok nosi v telesu breme kemikalij, ki se med nosečnostjo prenašajo z matere na otroka (83). V krvi popkovine današnjega povprečnega novorojenčka je kar 287 kemikalij, od katerih je večina nevrotoksičnih, rakotvornih in takih, za katere so raziskave pokazale, da spodbujajo debelost, ki je, kot je znano, močan sprožilni dejavnik za kasnejši nastanek sladkorne bolezni (4, 6). To breme se bo ob različnih izpostavljenostih kemikalijam v hrani, zraku, vodi in vsakdanjih izdelkih večinoma skozi celo življenje samo še povečevalo (83).

Stopnja pojavnosti in razširjenosti sladkorne bolezni tipa 1 pri mladih počasi narašča v večini držav na svetu, pri čemer je naraščanje incidence največje pri zelo mladih oziroma otrocih in v državah s hitro gospodarsko rastjo. Med njimi sicer obstajajo jasne geografske razlike, veliko je tudi manjkajočih podatkov, npr. iz držav z nizkimi in srednjimi dohodki, oziroma nepopolnih ali več desetletij starih podatkov, a je kljub temu skupna letna rast ocenjena na okoli 3 odstotke (82).

Zaradi naraščanja debelosti pri otrocih različni raziskovalci domnevajo, da lahko izpostavljenost kemikalijam izzove debelost pri otrocih. Raziskava iz leta 2006 je pokazala, da se je stopnja debelosti pri dojenčkih, mlajših od šestih mesecev v določenem obdobju povečala za 73 odstotkov (84). Sklepali so, da tako drastičen porast debelosti ne more biti povezan s hrano ali pomanjkanjem gibanja, saj otroci v tej starosti uživajo večinoma materino mleko oziroma nadomestne mlečne pripravke. Zato so kot možen vzrok za to stanje prepoznali izpostavljenost kemikalijam v okolju (85).

V zadnjih 20 letih teče več skupin različnih prospektivnih študij, ki spremljajo otroke vse od rojstva in preiskujejo vzroke za razvoj avtoimunosti celic in nastanek sladkorne bolezni. Omenjene študije bodo ponudile odgovor, kako se avtoimunost sploh sproži, ali obstaja določen časovni okvir, ko se avtoimunost najbolj pogosto pojavi in katerim najpogostejšim okoljskim dejavnikom so bili izpostavljeni otroci v tistem času (16).

Nemška študija, v katero je bilo vključenih skoraj štiristo otrok, je opozorila na dejstvo, da izpostavljenost onesnaženemu zraku povečuje tveganje za odpornost na inzulin (85), kar je tipično opozorilni znak sladkorne bolezni. Pri otrocih, starih 10 let, se je odpornost na inzulin povečala za 17 odstotkov ob povečanju koncentracije NO_2 za vsakih $10,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (mikrograma na kubični meter) in za 19 odstotkov ob povečanju koncentracije delcev za vsakih $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Rezultati te študije se ujemajo z rezultati podobnih predhodnih raziskav, ki so pokazale povezavo med onesnaženostjo zraka zaradi prometa in razvojem sladkorne bolezni pri odraslih (85).

5 ZAKLJUČEK

Razširjenost sladkorne bolezni je vzrok za veliko zaskrbljenost, kar se tiče tako zdravja ljudi kot tudi socialnih in ekonomskih posledic. Čeprav so genetska predispozicija, debelost, nepravilna prehrana in pomanjkanje telesne aktivnosti splošno sprejeti vzroki za razvoj sladkorne bolezni tipa 2, se vedno pogosteje pojavljajo tudi ugotovitve, da samo ti dejavniki ne morejo v celoti pojasniti hitre rasti prevalence sladkorne bolezni.

Povezava med kemikalijami, ki se pojavljajo kot onesnažila v okolju (vodi, zraku, tleh, hrani), in sladkorno boleznijo, ima pomembne posledice za javno zdravje ter odpira vedno nova vprašanja. Eksperimentalni podatki potrjujejo vzročno zvezo med okoljskimi kemikalijami in debelostjo. Te izsledke podpirajo tudi epidemiološke študije, katerih ugotovitve se nanašajo na dejstvo, da je splošna populacija izpostavljena kemikalijam v okolju v takih koncentracijah, da bi to lahko pomembno vplivalo na večjo razširjenost sladkorne bolezni. Pri tem je treba razumeti tudi dejstvo, da izpostavljenost kemikalijam običajno ne povzroča le določenega oziroma posameznega učinka, temveč gre za zelo prepleten in kompleksen splet stanj, ki vodijo eno v drugo oziroma sprožajo različne mehanizme za razvoj različnih med seboj na videz nepovezanih bolezni. Povezanost med okoljskimi kemikalijami in njihovimi učinki na presnovo oziroma biokemijske procese, je na splošno znana, vendar to ne pomeni le debelosti oziroma sladkorne bolezni, temveč gre tudi za rakotvornost, nevrotoksičnost, genotoksičnost, avtoimunogenost, itd. Posledica tega so lahko različna bolezenska stanja in nepravilnosti, kar v končni fazi vpliva na breme bolezni in umrljivost.

Breme socialnega, ekonomskega in osebnega trpljenja bi bilo mogoče omiliti s pomočjo usklajenih globalnih političnih sprememb, ki bi zmanjšale izpostavljenost okoljskim onesnažilom. Globalna zavest o vplivu okoljskih toksinov na zdravje ljudi in epidemijo debelosti ter sladkorne bolezni bi zato morala priti bolj do izraza. Potrebno se je soočiti z novim pristopom k nadzoru svetovne epidemije sladkorne bolezni, ljudi bi bilo potrebno bolj izobraziti o tej bolezni, o njenem nastanku in jih tudi opozoriti na ustrezno ravnanje z nevarnimi kemikalijami, da te ne bi prišle v okolje, s čimer bi preprečili oziroma zmanjšali tveganje za nastanek debelosti in posledično tudi kasnejšega razvoja

sladkorne bolezni. Pri zmanjšanju bremena sladkorne bolezni kot posledice izpostavljenosti kemikalijam mora postati bistveno tudi upoštevanje dejstva, da je treba preprečevati onesnaževanje okolja in posledično izpostavljenost kemikalijam.

Prehransko svetovanje in usposobljenost prehranskega svetovalca pri obravnavi sladkorne bolezni oziroma njenem nadzorovanju, kakor tudi pri preprečevanju debelosti, je zato z vidika vpliva kemikalij, ki smo jim izpostavljeni, in kompenzacije učinkov teh kemikalij z ustrezno prehrano, velik strokovni izziv. Pri obravnavi sladkornega bolnika bo treba vedno bolj upoštevati tudi vidik potencialne izpostavljenosti kemikalijam, ki so lahko sprožilec in promotor sladkorne bolezni posameznega bolnika.

6 LITERATURA

1. Kerstin Petrič P, Zaletel J, Medvešček M, Piletič M, Tomažič M, Brulc M in sod. Sladkorno bolezen obvladajmo skupaj: nacionalni program za obvladovanje sladkorne bolezni: strategija razvoja 2010–2020. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, 2010: 7.
2. Roche Slovenia. Debelost [Internet]
<http://www.roche.si/portal/roche-slovenija/debelost> <6.6.2014>
3. Zavod za zdravstveno varstvo Celje. Vzroki prekomerne telesne teže in debelosti.
<http://www.zzv-ce.si/vzroki-prekomerne-telesne-teze-debelosti> <6.6.2014>
4. Andersen ZJ, Raaschou-Nielsen O, Ketznel M, Jensen SS, Hvidberg M, Loft S in sod. Diabetes incidence and long-term exposure to air pollution: a cohort study. *Diabetes Care* 2012; 35(1): 92–98.
5. World Health Organization. Diabetes [Internet].
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> <7.6.2014>
6. Hyman MA. Environmental toxins, obesity, and diabetes: an emerging risk factor. *Altern Ther Health Med* 2010; 16(2): 56–58.
7. United Nations Environment Programme. Environmental pollution and impacts on public health: implications of the Dandora municipal dumping Site in Nairobi, Kenya.
http://www.unep.org/urban_environment/pdfs/dandorawastedump-reportsummary.pdf <6.6.2014>
8. Hectors TLM, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, in sod. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia* 2011; 54(6): 1273–1290.
9. Rudkowska I. Functional foods for health: focus on diabetes. *Maturitas* 2009; 62(3): 263–269.
10. Polonsky KS. The Past 200 Years in Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(14): 1332–1340.

11. International Diabetes Federation. About diabetes.
<http://www.idf.org/about-diabetes> <3.7.2014>
12. Zveza društev diabetikov Slovenije. Kaj je diabetes?
<http://www.diabetes-zveza.si/sl/kaj-je-diabetes> <4.7.2014>
13. Medvešček M. Sladkorna bolezen tipa 2: kako jo obvladati in živeti z njo: sto receptov za zdravo prehrano. Ljubljana: Littera picta, 2009: 12-30.
14. Inzucchi SE. Diagnosis of Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 542–550.
15. National Diabetes Information Clearinghouse. Causes of Diabetes.
<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/causes/> <9.6.2014>
16. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1821–1823.
17. International Diabetes Federation. Types of diabetes.
<http://www.idf.org/types-diabetes> <7.6.2014>
18. International Diabetes Federation. Risk factors.
<http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors> <7.6.2014>
19. Bhatnagar A. Could Dirty Air Cause Diabetes? *Circulation* 2009; 119(4): 492–494.
20. Šömen Joksić A. Okoljsko zdravje, skripta predavanj 2012. UP Fakulteta za vede o zdravju.
21. Šömen Joksić A. 2014. Osebna komunikacija in konzultacije, junij 2014. UP Fakulteta za vede o zdravju.
22. Biomonitoring (2008). Kemikalije kot onesnaževala.
<http://www.biomonitoring.si/kemikalije-kot-onesnazevala/> <3.6.2014>
23. European Commission. Air.
http://ec.europa.eu/environment/air/index_en.htm <7.6.2014>

24. Evropska agencija za okolje. Uvod v kemikalije.
<http://www.eea.europa.eu/sl/themes/chemicals/intro> <9.6.2014>
25. United Nations Environment Programme. Persistent Organic Pollutants.
<http://www.chem.unep.ch/Pops/> <9.6.2014>
26. Pesticide Action Network. Organochlorines.
<http://www.panna.org/resources/organochlorines> <9.6.2014>
27. United States Environmental Protection Agency. Dioxins and Furans.
<http://www.epa.gov/pbt/pubs/dioxins.htm> <10.6.2014>
28. National Institute of Environmental Health Sciences. Dioxins.
<http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/dioxins/> <10.6.2014>
29. Parker VG, Mayo RM, Logan BN, Holder BJ, Smart PT. Toxins and Diabetes Mellitus: an Environmental Connection? *Diabetes Spectr* 2002; 15(2): 109–112.
30. World Health Organization. Dioxins and their effects on human.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en/> <9.6.2014>
31. Wikipedija. Dioksini.
<http://sl.wikipedia.org/wiki/Dioksini> <1.7.2014>
32. United States Environmental Protection Agency. Dioxin.
<http://cfpub.epa.gov/ncea/CFM/nceaQFind.cfm?keyword=Dioxin> <10.6.2014>
33. Nacionalni inštitut za javno zdravje (2007). Poliklorirani bifenili (PCB) in motenje hormonskega ravnovesja.
http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=127&pi=5&_5_id=261&_5_PageIndex=0&_5_groupId=255&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=127-5.0. <4.7.2014>
34. United States Environmental Protection Agency. Basic Information: polychlorinated biphenyls.
<http://www.epa.gov/epawaste/hazard/tsd/pcbs/about.htm> <4.7.2014>
35. Wikipedija. Poliklorirani bifenili.
http://sl.wikipedia.org/wiki/Poliklorirani_bifenili <1.7.2014>

36. United States Environmental Protection Agency. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) Action Plan Summary.
<http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/actionplans/pbde.html> <4.7.2014>
37. Wikipedija. Polybrominated diphenyl ethers.
http://en.wikipedia.org/wiki/Polybrominated_diphenyl_ETHERS <1.7.2014>
38. Slovenski kemijski portal. Pesticidi - uporabne ali nevarne spojine?
<http://www.kemija.org/index.php/kemija-mainmenu-38/24-kemijacat/191-pesticidi-uporabne-ali-nevarne-spojine> <9.6.2014>
39. Natural Resources Defense Council. Pesticides: What You Need to Know.
<http://www.nrdc.org/health/pesticides/> <9.6.2014>
40. United States Environmental Protection Agency. Drinking Water and pesticides.
<http://www2.epa.gov/safepestcontrol/drinking-water-and-pesticides> <9.6.2014>
41. National Pesticide Information Center. Water and Pesticides.
<http://npic.orst.edu/envir/water.html> <9.6.2014>
42. Pesticidi.net (2007). Vpliv pesticidov na okolje.
http://www.pesticidi.net/opesticidih/vpliv_pesticidov_na_okolje.asp <9.6.2014>
43. Zavod za zdravstveno varstvo Celje. Pesticidi.
<http://www.zzv-ce.si/pesticidi> <10.6.2014>
44. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008; 116 (12): 1642–1647.
45. European Food Safety Authority. Bisphenol A.
<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol.htm> <4.7.2014>
46. National Institute of Environmental Health Sciences. Bisphenol A (BPA).
<http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/sya-bpa/> <4.7.2014>

47. InfoEscola (2006). Bisfenol A.
<http://www.infoescola.com/compostos-quimicos/bisfenol-a/> <1.7.2014>
48. Inštitut za varovanje zdravja. Kaj je bisfenol A (BPA)?
<http://img-stari.ivz.si/358-1967.pdf> <4.7.2014>
49. Centers for Disease Control and Prevention. Factsheet: Phthalates.
http://www.cdc.gov/biomonitoring/phthalates_factsheet.html <4.7.2014>
50. American Chemistry Council. Phthalates
<http://phthalates.americanchemistry.com/> <4.7.2014>
51. Wikipedija. Ftalat.
<http://sl.wikipedia.org/wiki/Ftalat> <1.7.2014>
52. Markota A, Sinkovič A. Zastrupitev s pesticidi. Med razgl 2009; 48: 77–82.
53. Wikipedija. Organophosphate.
<http://en.wikipedia.org/wiki/Organophosphate> <1.7.2014>
54. Diabetes and the Environment. Pesticides.
<http://www.diabetesandenvironment.org/home/contam/pesticides> <11.6.2014>
55. Zavod za zdravstveno varstvo Celje. Arzen.
<http://www.zzv-ce.si/arzen> <5.7.2014>
56. World Health Organization. Arsenic.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs372/en/> <5.7.2014>
57. Karo Bešter P. Ocena tveganja vnosa kadmija z vrtninami na lokalno prebivalstvo mestne občine Celje [doktorska disertacija]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, 2013.
58. Eržen I, Bošnjak K, Uršič S. Kadmij in svinec v živilih rastlinskega izvora, pridelanih na območju Teharij in Medloga (MO Celje) – kazalca onesnaženosti okolja. Zdrav Var 2006; 44: 85–92.

59. Agencija Republike Slovenije za okolje. Vnos kovin v človeško telo s hrano.
http://kazalci.arso.gov.si/print?ind_id=522&lang_id=302 <4.7.2014>
60. Mark Sircus (2008). Chemical Causes of Diabetes: Overeating Is Not the Only Problem.
http://www.naturalnews.com/023701_diabetes_food_exposure.html <5.7.2014>
61. Zavod za zdravstveno varstvo Celje. Kadmij.
<http://www.zzv-ce.si/kadmij> <10.6.2014>
62. Central Contra Costa Sanitary District. Tributyltin.
http://www.centalsan.org/documents/BMP_Fact_Sheet_on_Tributyltin.pdf
<5.7.2014>
63. United States Environmental Protection Agency. Aquatic Life Criteria for Tributyltin (TBT) Fact Sheet
<http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/criteria/aqlife/tributyltin/fs-final.cfm> <5.7.2014>
64. Scottish Environment Protection Agency. Tributyltin compounds.
<http://apps.sepa.org.uk/spripa/Pages/SubstanceInformation.aspx?pid=167> <5.7.2014>
65. Antizar-Ladislao B. Environmental levels, toxicity and human exposure to tributyltin (TBT)-contaminated marine environment. A review. *Environ Int* 2008; 34(2): 292–308.
66. Nakanishi T, Nishikawa J, Hiromori Y, Yokoyama H, Koyanagi M, Takasuga S, in sod. Tributyltin compounds bind retinoid X receptor to alter human placental endocrine functions. *Mol Endocrinol Baltim Md* 2005; 19(10): 2502–2516.
67. National Institute of Environmental Health Sciences. Air Pollution.
<http://www.niehs.nih.gov/health/topics/exposure/air-pollution/> <7.6.2014>
68. United States Environmental Protection Agency. About Air Toxics.
<http://www.epa.gov/ttn/atw/allabout.html> <9.6.2014>

69. Krämer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, Schikowski T, Ranft U, in sod. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study. *Environ Health Perspect* 2010; 118(9): 1273–1279.
70. MedlinePlus. Air Pollution.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/airpollution.html> <7.6.2014>
71. Agencija Republike Slovenije za okolje. Kazalci okolja v Sloveniji: zdravje ljudi in ekosistemov.
http://kazalci.arso.gov.si/?data=group&group_id=25 <7.6.2014>
72. Agencija Republike Slovenije za okolje. Ozon – naš zaščitnik in sovražnik.
http://www.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/podatki/Ozon_clanek_2012.pdf
<6.6.2014>
73. Pirnat R. Model ravnanja s hlapnimi organskimi spojinami [specialistično delo]. Kranj: Univerza v Mariboru, Fakulteta za organizacijske vede, 2007.
74. Elektroinštitut Milan Vidmar. Kakovost zraka: ozon (O₃).
<http://ciklon.si/stran/?p=12840> <10.7.2014>
75. Loscalzo J. Ozone — From Environmental Pollutant to Atherogenic Determinant. *N Engl J Med* 2004; 350(8): 834–835.
76. Evropska agencija za okolje. Onesnaževanje zraka.
<http://www.eea.europa.eu/sl/themes/air/intro> <3.6.2014>
77. RS Ministrstvo za kmetijstvo in okolje. Problematika prahu PM₁₀ in PM_{2.5}.
http://www.mko.gov.si/si/delovna_podrocja/gozdarstvo/navodila_za_pravilno_kurjenje/zgorevanje_lesa_v_malih_kurilnih_napravah/problematika_prahu_pm10_in_pm25/
<7.6.2014>
78. Elektroinštitut Milan Vidmar. Trdni delci (PM₁₀ in PM_{2.5}).
<http://www.okolje.info/index.php/kakovost-zraka/trdni-delci> <7.6.2014>
79. Pearson JF, Bachiredy C, Shyamprasad S, Goldfine AB, Brownstein JS. Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2196–2201.

80. O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA, Zanobetti A, Gold DR, Economides PA, in sod. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: a mechanism for susceptibility. *Occup Environ Med* 2007; 64(6): 373–379.
81. Sun Q, Yue P, Deiuliis JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, et al. Ambient Air Pollution Exaggerates Adipose Inflammation and Insulin Resistance in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Circulation* 2009; 119(4): 538–546.
82. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(2): 161–175.
83. Pesticide Action Network. Pesticides in Our Bodies.
<http://www.panna.org/issues/persistent-poisons/pesticides-in-our-bodies> <6.7.2014>
84. Kim J, Peterson KE, Scanlon KS, Fitzmaurice GM, Must A, Oken E, in sod. Trends in Overweight from 1980 through 2001 among Preschool-Aged Children Enrolled in a Health Maintenance Organization. *Obesity* 2006; 14(7): 1107–1112.
85. Kitamura M (2013). Air Pollution Raises Risk of Diabetes Precursor in Kids.
<http://www.bloomberg.com/news/2013-05-09/air-pollution-raises-risk-of-diabetes-precursor-in-kids.html> <10.6.2014>